# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: H05-506397

(43)Date of publication of application: 22.09.1993

(21)Application number: H03-503964(22)Date of application: 11.02.1991

(54)Title: AQUEOUS PHOSPHOLIPID VESICLE DISPERSION, PROCESS FOR ITS MANUFACTURE AND USE THEREOF

# (57)Abstract

Aqueous phospholipid dispersion, whose membranes are formed from a mixture of phosphatidylcholine and a specific phospholipid basic substance, provide a particularly favourable loading of the vesicle membrane with lipophilic substances. The vesicle dispersions prepared according to a particular method can be used for pharmaceutical and cosmetic compositions.

### ⑩日本国特許庁(JP)

(1)特許出顧公表

### ⑫ 公 表 特 許 公 報 (A)

 $\Psi 5 - 506397$ 

❸公表 平成5年(1993)9月22日

filnt, Cl. \*

**端別記号** 

庁内整理番号

審 査 請 求 未請求

予備審查請求 有

部門(区分) 2(1)

B 01 J 13/02 A 61 K 7/00

T

9165-4C 8317-4G

B 01 J 13/02

ZΧ

(全 7 頁)

分発明の名称

リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

②特 頭 平3-503964

●②出 願 平3(1991)2月11日

❷翻訳文提出日 平4(1992)8月21日

●国際出順 PCT/EP91/00287

砂国際公開番号 WO91/12794

**砂国際公開日 平3(1991)9月5日** 

優先権主張

愛1990年2月23日愛ドイツ(DE)⑩P4005711.9

**70**発 明 者

ラウテンシュレーガー、ハン

ドイツ連邦共和国、デーー5024・ブルハイム・3、ノイサー・ガツ

+ . 50

の出 顧 人

ス・ハイナー ナッターマン・アー・ウント・

ドイツ連邦共和国、デーー5000・ケルン・30、ナッターマンアレ

-- 1

100代 理 人

コンパニ・ゲーエムペーハー 弁理士 川口 義雄 外3名

和指定 国

AT(広域特許), BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特 許),FR(広域特許),GB(広域特許),GR(広域特許),IT(広域特許),JP,LU(広域特許),NL(広域

特許), SE(広域特許), US

最終質に続く

1. 以下の組成:

請求の範囲

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量5、

ホスファチジルイノシトール15~25重量%、

ホスファチジン酸15~25重量1、

ホスファチジルコリン15~0 重量%。

油口~1重量1、及び

レシチン中に通常知見される腱件物質40~24重量5

(全重量の会計は100重量5である)を有するリン酸電差姿物

質の混合物10~30重量5:

ホスファチジルコリン10~40重量5;及び

製脂性物質30~80重量5から小魃の腹がなり、且つ

小胞患満液が全重量の35.0~98.7重量3の水を含むことを

特徴とする、リン脂質小匙、水及び、必要により無機及び

/または有機電解質を含む小剤の水性腫渇液。

2. 小閲想濁液が、

無機及び/または有機塩基0.1~5重量5及び/または、

無概及び/または有機電解質0.1~5重量1

含むことを特徴とする請求項1に記載の水性分散液。

3、 厳聯性物質が油であることを特徴とせる鍵域項1に記

戯の水性小融懸濁液。

4. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%。

ホスファチジルイノシトール15~25重量が、

ホスファチジン 〒15~25章 景!

ホスファチジルコリン15~0重量が、

油0~1重量1、及び

レシチン中に選常知見される証件物質40~24重量5

のリン勝賀基礎物質0.1~20重量部を、温度10℃~80℃で、

0.1~20重量部のホスファチジルコリンを添加した水99.7

~35重量部に分散させ、銀路性物質0.1~25重量額を配合

し、必要により整濁液のがを無機または有機塩基で5~8

の値に調節し、必要により、無視及び/または有機電解質

を添加して所望の浸透圧に調節し、次いで全部で5~60分

の均質化時間で均質混合することを特徴とする小胞形成物

貫を水中に分散させることによる、麓東項1~3のいずれ

5.ホスファチジルコリンを、油含有菌分の状態の純物質

か1項に記載の小鹿の水性懸濁液の製造法。

として、またはホスファチジルコリンの他に油含有着しく

は親脂性物質を有する成分として加えることを特徴とする

請求項4に記載の小型懸潛液の製造法。

6.必要により、これらの組成物に添加剤を添加することを特徴とする医薬的または化粧品組成物に請求項1~5のいずれか1項に記載の小鹿の水性懸濁液を使用する方法。 7. スキンケア用化粧品組成物を製造するための請求項6に記載の使用法。

風の製造の詳細な説明を提供している(Ann. Rev.Biophys. Bioeng, 1980, 9, 487-478)。

しかしながら、本発明は、上記の文献を組み合わせても 連細! 組みい

生物学的な細胞と同様の方法で、リボソームは、小胞内 都の容積に水溶性物質を、膜には阿親媒性及び観路性物質 を吸収することができる(充填したリボソーム)。 辨への充 域の場合、リボソームを配合物の他の成分と混合する時充 域した物質は膜と強く結び付いたままであるので、経験的 に化粧品及び医薬品でのリボソームの適用にとっては、膜 に充填する方が小胞内部の容積に充填するよりも重要であ ることが知見された。リボソームの内部容積に配置されて いる水溶性物質の場合、特に低分子量物質の場合には水の 添加によってでさえ減損してしまうだろうと予測され得る。

現在まで使用可能なリボソームは、前述の特性にも持わ ムず電大なな点を有する。

1. 通常使用した物質(主に高符製ホスファチジルコリン) が高純度であること及び使用した製造法が複雑であること により、従来の組成のリボソームは、やや好ましくない特 件を有する通常のエマルションよりも幾分高値である。 明 期 書 リン脂質小胆の水性無濁液、その要流法及びその使用

本見明は、リン脂質小匙の水性懸濁液、その製造法及びその薬品または化粧品に於ける使用に関する。

リボソームは小型であり且つ非常に多種類の構造を有し 得る。製造法に依存して、原構造及び直径約15~3500mmを 有する単ラメラ小型、オリゴラメラ小型、多重ラメラ小型 または融合体(fused bodies)に区別し得る。

一般的に、リボソームは、天然、半合成または合成リン 関質から製造され、主成分は通常ホスファチジルコリンで ある。他の成分は、通常ホスファチジルエタノールアミン、 ホスファチジルイノシトール及びホスファチジン酸である。 その脂肪酸組成により、不飽和(天然)、部分水素化リン酸 質と水帯化リン酸質とを識別することができる。この問題 は、B.P.Fiedler, Lexikon der Bilfsstoffe für Pharwazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1983, pp744-748で抽算されている。

これらの文献に於いて、Lautenschlägerらは、化粧品中の大豆リン脂質由来のリボソームの重要性に関して強調しているのに対し[Seifen-Ole-Fette-Wachse 114(1988),531
-534]、Skoza及びPapahadjopoulosは、特定のリン脂質小

2. 従来の組成のリボソームは、銀脂性物質に対し限定された貯蔵能しか有していない。不飽和リン脂質から形成したリボソームは、トリグリセリド約10~30重量5を含有し得るが、(乾燥物質中)105のリボソーム成分を含む高温度リボソーム患濁液に関してさえ、出来上がった配合物中に、トリグリセリドの最終温度がたったの1~35しかないということを意味する。対照的に10~205の観路性成分温度は、匹敵する水中油形エマルションにとって基準である。

従って本発明の目的は、そのリン酸質酸量が特に順脂性 物質を充填するのに舒適な、小型の水性懸濁液を提供する ことである。

この目的は、小型の繋が、ホスファチジルコリン10〜40 重量部、緩脂性物質30〜80重量部及びリン脂質基礎物質 (basic substances)10〜30重量部の混合物からなり、且つ リン脂質基礎物質は、以下の組成: ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量8、

ホスファチジルイノシトール15~25重量5、

ホスファチジン数15~25重量を、

ホスファチジルコリン15~0重量%。

油の~1重量は、及び

レシチン中に通常知見される随件物質(accompanying substances)40~24重量5

(金量の合計は100%である)を有し且つ、小取懸濁液は、全重量に対し水35.0~99.7%を含むことを特徴とする、リン 動質小取、水及び必要により、無機及び/または有機電解 質を含む水性小取感濁液により達成される。

出来上がった混合物を生理学的なpR及び生理学的浸透圧 に調節するために、この懸濁液に無機塩基及び/または有 機塩基0.1~5 重量5及び無機及び/または有機電解質0.1~ 5 重量5 6 添加し得る。

良好な生理学的相溶性とするために、pR値を5~8、好ましくは6.5~7に関節する。浸透圧の範囲は150~450m oseoi/L、好ましくは250~350m oseoi/Lである。

観覧性物質は、小胞膜により特に十分に保持される。従って、この膜は、ビタミンE、レチノイド、ステロイド、顧 酸性及び両額媒性の活性物質、複物性及び動物性油、ラジ カル補提剤並びにUV吸収剤を充填し得る。特に油は、好 ましい銀脂性物質である。

特に観覧性活性物質としては、植物性及び動物性油が、 化粧品分野での最適なスキンケア、特に乾燥肌のトリート メントに重要である。例えば、アトピー性皮膚炎の治療に使用するボリ不能和治 (polyunsaturated oil)の場合[E.P. Nissen, M.Mehrasan, U.Kre) | 及びE.M.Kreysel, Fac.Sci. Technol.90(7),268-271(1988)]、皮膚への分配及び浸漉は、非常に重要である。このような理由から、リボソームは、皮膚への分配及び浸漉に対し理想的な担体系である。

リン脂質膜壁により多く完填させると、トリグリセリド をより高温度で取り込み易いという傾向がある。

この腹に実質的に充填すると、本発明による小監分散液 を医薬的及び化粧品配合物に使用することが可能になる。 これらは、活性成分ばかりでなく、このような組成で通常 使用される鉱加剤も取り込み得る。

本発明により、水性リン酸質小配、水及び任意の無機及び/または有機電解質を含む小胞分散液を、リン脂質を水中に分散させることにより製造する。本方法は、以下の如く実施する。以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量 5、 ホスファチジルイノシトール15~25重量 5、 ホスファチジン酸15~25重量 5、 ホスファチジルコリン15~0重量 5、

油の~1重量が、及び

レシチン中に通常知見される酸件物質40~24重量5のリン酸質ベース(phopholipid base)0.1~20重量都を、 温度10℃~80℃で水99.7~35重量部に分散させ、ホスファ チジルコリン0.1~20重量部を配合し、緩脂性物質0.1~25 重量部を添加し、次いで必要により、懸濁液のpli値を無機 または有機塩基を添加することにより5~8 に調節し、必 要により、懸濁液を無機及び/または無機電解質を添加す ることにより所望の浸透圧に調節し、次いで全部で5~80 分物質化する。

本発明の方法に於いて、ホスファチジルコリンは、油含有面分の状態で、または油含有若しくは銀脂性物質を含む成分中に、葡萄物質として添加し得る。

基礎物質は、(ホスファチジルコリンに対し)特に高速度の酸伴リン酶質を含むリン酸質複合物からなり、以下の組

→

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量§、 ホスファチジルイノシトール15~25重量§、 ホスファチジン数15~25重量§、 ホスファチジルコリン15~0重量§、 油の~1重量1. 及び

レシチン中に通常知見される履件物質40~24重量5 (各組成の合計は1005である)を有する。

基礎物質は、粗レシチン面分のエタノール抽出により要達され、抽出後表達を粗レシチンにとってありよれた動物方法(例えば、R.Parduo,Die Pflanzen-(ecithine.Verlagfür chemische Industrie, Augaburg 1988)にかけることにより製造した無色から機ページェの粒状固体で、それ故、非常に経済的である。

『天然の出発物質』であるため、基礎物質の組成は非常に機々であり、これは製造した分散液のpHや浸透圧にも影響し得る。従って、分散液のpHを透透器を、リン酸質に対し最適の6~7、好ましくは6.5に塩基(例えば、医薬または化粧品に過常使用される水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエクノールアミンなど)で調節するのが舒適であり、次いで舒適な電解質を添加することにより所疑の150~450、好ましくは250~350m camo!/Lの生理学的浸透圧に調節する。好ましい電解質は、アルカリ金属塩(例えば、塩化サトリウム、減酸ナトリウム及び他の硫酸塩、塩化物並びにリン酸塩など)である。悪湯液は、運

特表平5-506397 (4)

常のクエン酸塩またはリン酸塩緩香液により所望の浸透圧 にすることもできる。

当然、意図する配合物の目的達成を促進し且つ配合物と 相溶性の他のイオン性添加剤も使用し得る。特に化粧品の 製造に於いて、乳酸の塩及びピロリドンカルボン酸の塩を 天然の湿潤因子の成分として配合し得る。

懸潛液の製造温度は、配合物の物理的特性に殆ど影響を与えない。従って、室温または10~80℃の温度範囲での操作が配合が良い。これは、数生物の汚染を低減させるために通常温度範囲70~80℃を使用し得ることを意味する。所望によりこの系は、より低温またはより高温でも進行し得る

本方法は、小型を製造するために慣用の添加剤(例えば、コレステロール、グリセロール、リン酸ジセチルなど)を全く抵加する必要がなく且つ、生理学的に相溶性の成分だけが必要であるというさらに有用な長所を有する。

基礎物質の割合、ホスファチジルコリン及び油(または 他の任意の化粧品的、医薬的若しくは工業的に興味深いリ ン脂質物質)の割合は、以下の範囲内:

基礎物質

0.1~20.05

Wache 114(14)、531(1988)]との優秀なスキン・ケア特性を 併有する。従って、記載の製品は、日々の頭及びボディの ケア、特に乾燥肌のトリートメント、肌の傷の治療、及び 皮膚のより深い層での最適リノール酸量の再構成に成功裏 に使用し得る。

実施例で使用した蓄破物質は、以下の組成を有していた (額:大豆)。

ホスファチジルエタノールアミン	20.2重量;
ホスファチジルイノシトール	19.4重量5
ホスファチジン酸	22.0重量5
ホスファチジルコリン	10.8重量了
K·アシルセファリン	2.3重量5
リソレシチン	1.0重量 (未清
袖	1.0重量5未满
レシチンに通常伴う他の物質	100食量がになる
	までの量

### 实施例 1

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipon 90:登録南標)7gの混合物を、高性能撹拌機(例えば、回転 子-固定子ベースの溶解機-撹拌機または高圧ホモジナイザ ホスファチジルコリン

0.0~20.0%

載脂性物質(例えば、油)

0.0-25.05

を変動し得る。

これらの表から、基礎物質だけでも小数を製造でき、且のホスファチジルコリンを添加しなくても観點性物質と混合し得ることが明らかである。他方、基礎物質とホスファチジルコリンの所与の割合は観難性物質(油)の最大量に対応し、この割合が高いほど本発明の目的速成は可能となる。さらに、「面分;「ractions」の形態で、即ち濃糖状態でホスファチジルコリンを添加し得るので、純物質として添加する必要性は全くないことが知見された。このような「面分」は、市販で入手可能であり、多量の油(25~75%)を含んでいる。この油成分は、温常、大豆、ヒマワリ、アザミまたは素種油である。他方、ホスファチジルコリン及び油の「混合物;compounds」、または「面分」及び油は、これらがより取り扱い暴いため添加される。

このようにして製造された化粧品配合物は、リン脂質(レシチン)と、優秀な分配及び皮膚浸透性を同時に有する化粧品で通常使用される天然油または他の額脂性薬剤[H. Lauteaschläger, J. Röding及びH. Ghyozy, Seifen, Öle, Fette.

ーなど)を使用して水62、14g中に物質化させた。次いで大豆油20gをこの懸濁液中に撹拌し、混合物をもう1度物質化し、塩化ナトリウム0、73g及び水5gを添加して、さらに物質化して生理学的浸透圧を調節した。懸濁液をデ過し、所望により、貯蔵性を高めるために防腐剤で処理してもよい。

このようにして形成した小殻の平均粒径は(レーザー拡 数法で測定して)420msであった。

この実施例により、比較的少量のホスファチジルコリンを含む場合でさえ出来上がった配合物中に約20%の量の被を含ませることが可能であることを示している。ホスファチジルコリン量が通常使用する約半分であっても、油温度は、健来のリボソーム温度の6倍も高かった。

この懇譲液は、医嬴及び化粧品の製造に連常使用する実質的に全種類の撹拌機を使用して製造し得る。製造した小 駆は、使用した撹拌機、(5~60分であり得る)撹拌時間に 依存して大きくも小さくもなる。通常小匙の粒径は、100 ~500nmであるが、100mm以下であってもよい。

### 実度例2

基礎物質 5g及びホスファチジルコリン(Phospholipon

特表平5-506397 (**5**)

90:登録商標)5gの混合物を、高性能撹拌機を使用して水 80g中に均質分散させた。この懸濁液を少量の水酸化ナト リウムで中性(pB7)とし、マツヨイグサ油15gを混合物に 添加して撹拌してもう1度均質化し、クエン酸ナトリウム によりその浸漉圧を生理学的浸漉圧に調節して、さらに均 質化した。この懸濁液を浮過し、所望により、貯蔵性を高 めるために評値な防腐剤を添加した。

平均粒径は、210mmであった(レーザー拡散法)。

基礎物質 5 gの水80g中の懸濁液を、高性能撹拌機で均質 化することにより製造した。この懸濁液中に、505ホスファ チジルコリン及び505油(主成分は、アザミ油:市取名: Phocal 50 SA; 登録商標)の「混合物」15gを撹拌し、混合物 を少量の水酸化ナトリウムで sB6.5~7 に関節し、再び均 質化して、最終的に均質化しながら少量の塩化ナトリウム を添加して医認的浸透圧に関節した。この懸濁液を浮造し、 所望により、貯蔵性を高めるために貯蔵な防腐剤で処理した。

平均粒径は、251meであった(レーザー拡散法)。 実施例3に記載の方法では当然、『混合物』は、他の所望

チジルコリン (Phospholipon 90:登録商標) 7g、ホホバ油 10g(Dragoco) 及びビタミンE酢酸塩 (Rhōne-Poulenc) 0.2g を添加した。整濁液を、リン酸二水素カリウム 0.7g、リン酸水素ニナトリウム・12水和物 0.9g (Naz 8PO、・12 8z 0) 及び水5gの混合物で報酬させ、再びしばらくの間物質化させた。これをpff 6.5に調節した。小数のサイズは 493 nmであり、浸透圧は 287 moseolであった。次いで、プロピレングリコール 5g及びphenonip (NIPA) 0.5gの溶液を防腐剤として流加し、キサンタンガム (Rhodigel 200:登録商額) 1gを増粘剤として添加し、香料油 0.1gを香料として添加した。最後に、出来上がった混合物をもう1度物質化し、製品をチェーブに筋めた。

の油または活性成分濃度を達成するために、基礎物質の懸濁液に添加する前に、アザミ油、他の油または製酵性化粧品若しくは医薬的に活性な成分で希釈してもよい。このようにして製造した懸濁液は、化粧品スキンケア配合物の以下の例に例示したように医薬的、化粧品及び工業的製品の製造に直接使用し得る。

#### 実施例4

実施例1で得られた悪濁液のサンプル100gを真弦下に配置し、激しく撹拌しながらキサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)0.5gで処理し、粘度が非常に高くなったら、金さらに撹拌してスキンケア製品を仕去げた。

実施例4に記載の方法の場合には当然、運常の相等性の 化粧品添加物及び活性成分(例えば、酸化防止剤、防腐剤、 ゲル形成剤、粘度付与剤、香料、ピタミンなど)を添加し、 当業界で公知の方法により製品としてもよい。

実施例5は、リポソームクリームの典型的製造法を例示する。

#### 実施例5

高性能撹拌機を使用して、基礎物質 5 gを水84.8g中に均 質分散させた。均質化を継載しながら、連続してホスファ

### 要約

ホスファチジルコリンと特定のリン脂質基礎物質との混合物から製造されるその小胞の額が、額額性物質を特に好ましく充填する、小型の水性感洒液を提供する。本方法により製造した小型影洒液は、医塞及び化粧品組成物に使用し得る。

# 特表平5-506397 (6)

## 国 原 纠 主 机 告 1 CLASSPEATION OF SULFICE SETTING IT WOUND AMERICAN SPACE OF THE STATE OF SULFICE SETTING IT WOUND AMERICAN SPACE OF THE STATE OF THE S A 61 X 9/127, A 61 K 7/00 -

IPC<sup>5</sup>,

rPC<sup>5</sup> A 61 K 0 to (and an and business of the last R. BOCUMENTE GARGIERAGO TO DE RELEVANY! Dispeyy! Comon el Bountest." otto telegitos, where properties, of the relevant measurest 4 | Referent to Co FR. A. 2455458 (KURERA KAGAKU KOGYO K.K.) 28 November 1980 see page 6, line 1 - page 7, line 16; page 16, table 2, examples 2-6; claims EP, A, 0095591 (A. NATTERMANN & CIE dmbH) 7 December 1983 see page 6, example 7; page 7, example 10 ¥ ---¥ 1-7

EP, A, 0299917 (LARSSON) 18 January 1949 sea column 3, line 1 - column 5, line 16, column 7, example 5, claims 1-6 EP, A, 0088046 (CIEA-GEIGY AG) 7 September 1983 840 page 25, example 4 A 1 ---

\*\* I breast surprises of each decomposition of a shade in part of the control of

3 0. 07, 91 Dec BURGPEAN PATENT OFFICE F,W, HECK

PCT/EP 91/00267 SOFV, volume 115, no. 15, 21 November 1985, (Augsburg, DE), M. Lautenschläger: "Nosmetische Formulierungen mit Lipozomen und Fhuspholipiden-Unteld und Eusemen-härge", pages 662-663 aue page 663 WO, A, 9012565 (NATTERMANN & CIE QmbH) 1 Movember 1990 see pages 18,19, examples 15-17 1-7

医麻黄虫物

EP 9180267 SA 44444

This secure likes the points hearly members relating to the point documents about to the above members of the southern to the security of the southern to a continued to the European Point Office CDP Re to 13/15/11.

The European Point Office is no cosy 154th for them provincions obtain our nearty given for the purpose of last

Patrol Security died in security report	Politonios Apri	Present (samby secondary):	Publication data
FR-A- 2455458	28-11-60	JP-8- ZD40644 JP-A- 55753713 CA-A- 1143656 DE-A- 3016976 GB-A, B 2050287	12-09-90 23-11-80 29-03-83 13-11-80 07-01-81
EP-A- 0095591	07-12-83	DE-A- 3218027 JP-A- 58206597 US-A- 4482474	17-11-83 01-12-83 13-11-84
EP-A- 0299937	18-01-89	SE-C- 457933 JP-A- 1061421 SE-B- 8457933	06-06-89 08-03-89 13-02-89
EP-A- 0088046	07-09-83	AU-8- 558810 AU-A- 1149083 CA-A- 1219215 DE-A- 3374837 US-A- 4619794 JP-A- 58152812	12-02-87 25-08-83 17-03-87 21-01-88 28-10-86 10-09-83
WO-A- 9012565	01-11-90	Hane	******

第1頁の続き 動Int.Cl.®	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 7/90	E	9165-4C 9165-4C
7/48 9/127 47/24	F D	9051-4C 7329-4C 7433-4C

②発 明 者 レーデイング,ヨアヒム ドイツ連邦共和国、デーー5000・ケルン・1、パイセンブルガーシュトラーセ・33

②発 明 者 ギツイー, ミクロス ドイツ連邦共和国、デーー5000・ケルン・41、イム・ラブスフエルト・23

### ⑩日本園特許庁(JP)

### 10 特許出職公表

# ®公喪特許公報(A)

平5-506397

❷公表 平成5年(1993)9月22日

Mint. Cl. 3

識別記号 庁内整理番号 審 査 請 求 未請求 予備審査請求 有

**部門(区分) 2(1)** 

B 01 J 13/02 A 61 K 7/00

T 9165-4C 8317-4G

B 01 J 13/02

Z₩

(全 7 頁)

◎発明の名称

リン間質小胞の水性悪高液、その製造法及びその使用

例特 顧 平3-503964

**金金**出 版 平3(1991)2月11日

**移翻訳文提出日 平4(1992)8月21日** ❷国 厚 出 夏 PCT/EP91/00267 **命国際公開書号** ₩091/12794

**砂国際公開日 平3(1991)9月5日** 

優先権主要

@1990年2月23日@ドイツ(DE)@P4005711.9

@発 明 者 ラウテンシュレーガー, ハン

ドイツ連邦共和国、デーー5024・ブルハイム・3、ノイサー・ガツ

ス・ハイナー

+ - 50

①出 瀬 人 ナッターマン・アー・ウント・ ドイツ連邦共和国、デーー5000・ケルン・30、ナッターマンアレ

四代 理 人

コンパニ・ゲーエムペーハー 弁理士 川口 義雄 外3名

の指 庄 国

AT(広域特許), BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特 許),FR(広域特許),GB(広域特許),GR(広域特許),IT(広域特許),JP,LU(広域特許),NL(広域 特許), SE(広域特許), US

最終質に終く

### 請求の範囲

1. 以下の雑成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量素。

ホスファチジルイノシトール15~25章量型。

ホスファチジン第15~25重量は、

ホスファチジルコリン15~0 重量 1。

油の一1重量が、及び

レシチン中に進度知要される諸保物間40~24世長ま

(全重量の合針は100重量1である)を有するリン数質基礎権

質の複合物10~30重量5:

ホスファチジルコリン10~40重量を 決び

親爵性物質30~80重量5から小島の膜がなり、且つ

小風無機液が全直量の85.0~99.7重量8の水を含むことを

特徴とする。リン酸質小数、水及び、必要により無機及び

/または有機電解質を含む小匙の水性懸濁液。

2. 小島県藩油が、

無種及び/または有機選挙0.1~5重量1及び/または、

無個及び/または有機電解質0.1~5重量5

合むことを特徴とする雑求項1に記載の水性分散液。

3. 複雑性物質が油であることを特徴とする請求項1に記

壁の水性小園懸濁液。

4. 以下の領域:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量5.

ホスファチジルイノシトール15~25重量を、

ホスファチジン数15~25番号も

ホスファチジルコリン15~0重量は、

油り~1重量な、及び

レシチン中に通常頻見される鍵件物質40~24重量ま

のリン座質素姿物質0.1~20重量部を、温度18で~80でで、

0.1~20重量額のホスファチジルコリンを抵加した水89.7

~35重量指に分散させ、重動作物を0.1~25重量据を配合

し、必要により懸濁液の2日を無額または有限塩基で5~8 の値に要節し、必要により、無視及び/または有機電影響

を確加して所望の逆波圧に震策し、次いで全部で5~60分

の均質化時期で均質返会することを特徴とする小龍形成物

質を水中に分散させることによる。請求項1~3のいずれ

か1項に記載の小量の水性無湯液の製造法。

5、ホスファチジルコリンを、油会有罪分の比較の能力者

として、またはホスファチジルコリンの他に油を有着しく

は齟齬性権質を有する成分として加えることを特徴とする

請求項4に記載の小服懸濁液の製造法。

6.必要により、これらの組成物に抵加利を添加することを特徴とする医薬的または化粧品組成物に譲収項1~5のいずれか1項に記載の小型の水性懸濁液を使用する方法。 7. スキンケア用化粧品組成物を製造するための競求項6に記載の使用法。

腹の製造の幹機な説明を提供している ( Ann. Rev.Biophys. Bioeng, 1980, 9, 467-476)。

しかしながら、本発明は、上記の文献を組み合わせても 連思し得ない。

生物学的な細胞と同様の方法で、リボソームは、小版内 都の容積に水溶性物質を、膜には同類が性及び銀脂性物質 を吸収することができる(充填したリボソーム)。 無 域の場合、リボソームを配合物の他の成分と混合する時充 域した物質は腰と強く結び付いたままであるので、経験的 に化粧品及び医薬品でのリボソームの濫用にとっては、悪 に充填する方が小販内部の容積に充填するよりも重要であ ることが知見された。リボソームの内部容積に配置されて いる水溶性物質の場合、特に低分子量物質の場合には水の 法加によってできえ減損してしまうだろうと予測され得る。

現在まで使用可能なリボソームは、前述の特性にも汚わ らず重大な欠点を有する。

1. 通常使用した物質(主に高積製ホスファチジルコリン) が高減度であること及び使用した製造法が複雑であること により、健来の組成のリボソームは、やや好ましくない特 性を有する通常のエマルションよりも強分高値である。

# 明斯書

リン輯質小匙の水性悪藩液、その製造法及びその使用

本発明は、リン酸質小匙の水性悪温液、その要譲法及びその薬品または化粧品に掛ける使用に関する。

リボソームは小数であり且つ非常に多種類の構造を有し 得る。製造に依存して、酸構造及び直径約15~3500msを 有する単ラメラ小数、オリゴラメラ小数、多重ラメラ小数 または融合体(fused bodies)に区別し得る。

一般的に、リボソームは、天然、半合成または合成リントを関すから製造され、主成分は通常ホズブァチジルコリンである。他の成分は、通常ホスファチジルエテノールアミン、ホスファチジルイノシトール及びホスファチジン強である。その脂肪酸組成により、不飽和(天然)、部分水素化リン脂質と水素化リン脂質と水素化リン脂質と水素化リン脂質とを増削することができる。この問題は、E.P.Fiedler.Lexikon der Hilfssteffe für Pharmazia。
Roametik und angranzende Gebiete、Verlag Editio
Cantor, Aulenderf 1989, pp 744-748で始終されている。

これらの文献に放いて、Lautensoblägerらは、化粧品中の大豆リン教育由来のリボソームの重要性に関して独関しているのに対し[Seifan-Die-Fette-Nachse 114(1988).531-534]、Skoza及びPapahadjopoulosは、特定のリン暦雲小

2. 従来の組成のリボソームは、顧助性物質に対し限定された貯蔵館しか有していない。不飽和リン屋質から形成したリボソームは、トリグリモリド約10~30重量5を含有し得るが、(乾燥物質中)105のリボソーム成分を含む高濃度リボソーム無高液に関してさえ、出来上がった配合物中に、トリグリモリドの最終激度がたったの1~35しかないということを意味する。対照的に10~205の根準性成分後度は、匹散する水中油粉エマルションにとって標準である。

従って本発明の目的は、そのリン胞質蔵型が特に無難性 物質を充填するのに好適な、小鞄の水性思問欲を提供する ことである。

この目的は、小数の展が、ホスファチジルコリン10〜40 重量部、硬脂性物質30〜80重量部及びリン脂質高碳物質 (hasie substances)10〜30重量部の混合物からなり、且つ リン脂質基節物質は、以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量を、

ホスファチジルイノシトール15~25重量を、

ホスファチジン酸15~25重量%。

ホスファチジルコリン15~0 無量を、

油の~1重量が、及び

レシチン中に通常知見される離件物質(accompanying nubstances)40~24世景5

Carlos Anna Paris Control

(全量の合計は1002である)を有し且つ、小取懸測版は、全 重量に対し水35.0~98.7%を含むことを特徴とする、リン 計質小型、水及び必要により、無糖及び/または有機電解 質を含む水性小型振測液により速減される。

出来上がった混合物を生理学的なpH及び生理学的设通圧 に調節するために、この整清液に無機塩蒸及び/または有機塩蒸0.1~5重量5及び無機及び/または有機電解質0.1~ 5重量5も抵加し得る。

良好な生理学的相容性とするために、p I 値を  $5 \sim 8$ 、好ましくは $6.5 \sim 7$  に調節する。浸透圧の範囲は $150 \sim 450$  m o sno 1/L、好ましくは $250 \sim 350$  m o sno 1/Lである。

観點性物質は、小脑膜により特に十分に保持される。使って、この膜は、ビタミンE、レチノイド、ステロイド、観 脂性及び両観弊性の活性物質、植物性及び動物性油、ラジカル捕捉剤並びにUV吸収剤を充填し得る。特に油は、好ましい銀脂性物質である。

特に維助性活性物質としては、植物性及び動物性油が、 化粧品分野での最適なスキンケア、特に乾燥肌のトリート

油ロ~1重量が、及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量3のリン酸質ベース (phopholipid base) 0.1~20重量部を、返皮10℃~80℃で水99.7~35重量部に分散させ、ホスファチジルコリン0.1~20重量部を配合し、緩動性物質0.1~25重量部を添加し、次いで必要により、感測液のpH値を無機または有機均差を添加することにより5~8に異節し、必要により、感濁液を無機及び/または無機電解質を添加することにより所望の透透圧に関節し、次いで全部で5~80分物質化する。

本発明の方法に於いて、ホスファチジルコリンは、油含 有面分の状態で、または油含有若しくは順路性物質を含む 成分中に、精製物質として添加し得る。

基礎物質は、(ホスファチジルコリンに対し)特に高濃度 の簡件リン脂質を含むリン脂質混合物からなり、以下の組成:

ホスファチジルエダノールアミン15~25重量 # 、 ホスファチジルイノシトール15~25重量 # 、 ホスファチジン酸15~25重量 # 、 ホスファチジルコリン15~0 重量 # 、 メントに重要である。例えば、アトピー性皮膚炎の治療に使用するボリ不能和治 (pelyunsaturatad oil)の場合[H.P. Nissen, M.Mehrmann, B.Kroll及びH.M.Kreysel, Fac.Sci. Technol.90(7),268-271(1988)]、皮膚への分配及び浸漉は、非常に重要である。このような理由から、リボソームは、皮膚への分配及び浸漉に対し理想的な根体系である。

リン暦質繁璧により多く充填させると、トリグリセリド をより高濃度で取り込み易いという傾向がある。

この裏に実質的に充填すると、本発明による小風分散液 を医薬的及び化粧品配合物に使用することが可能になる。 これらは、活性成分ばかりでなく、このような組成で通常 使用される添加剤も取り込み得る。

本発明により、水性リン皿質小敷、水及び任意の無機及び/または有能電解質を含む小敷分散液を、リン能質を水中に分散させることにより製造する。本方法は、以下の如く実施する。以下の組織:

ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量 E、 ホスファチジルイノシトール15〜25重量 E、 ホスファチジン酸15〜25重量 E、 ホスファチジルコリン15〜0 重量 E.

油の~1萬無る、及び

レシチン中に通常知見される配件物質40~24重量5 (各組成の合計は1005である)を有する。

基礎物質は、型レシチン面分のエタノール抽出により製造され、抽出後残液を粗レシチンにとってありよれた風油方法(例えば、E.Pardun, Die Pflanzen-lecithine. Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988)にかけることにより製造した無色から淡ページェの巻状間体で、それ故、非常に製造的である。

『天然の出発物質』であるため、基礎物質の組成は非常に様々であり、これは製造した分数液のpBや投通圧にも影響し得る。従って、分数液のpH能器を、リン動質に対し最適の6~7、好ましくは6.5に塩基(例えば、医薬または化粧品に遺常使用される水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエタノールアミンなど)で調面するのが好適であり、次いで好適な電解質を摂血することにより所違の150~456、好ましくは250~350m came1/Lの生理学的浸透圧に調節する。好ましい電解質は、アルカリ金異な(例えば、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び他の硫酸塩、塩化物並びにリン酸塩など)である。
動添複は、塩

常のクエン酸塩またはリン酸塩複質液により所望の浸透圧 にすることもできる。

当然、意図する配合物の目的達成を促進し且つ配合物と相溶性の他のイオン性能加減も使用し得る、特に化粧品の要達に於いて、乳酸の塩及びピロリドンカルボン量の塩を天然の連載因子の成分として配合し得る。

・整酒被の製造温度は、配合物の物理的物性に殆ど影響を 与えない。従って、室温または10~80℃の温度範囲での操 作が都合が良い。これは、酸生物の汚染を低減させるため に通常温度範囲70~80℃を使用し得ることを意味する。所 望によりこの系は、より低温またはより高温でも進行し得 る。

本方法は、小園を製造するために慣用の設加剤(例えば、 コレステロール、グリセロール、リン酸ジセチルなど)を 全く添加する必要がなく且つ、生理学的に相溶性の成分だ けが必要であるというさらに有用な長所を考する。

基礎物質の割合、ホスファチジルコリン及び油(または 他の任意の化粧品的、医薬的若しくは工業的に興味深いリ ン脂質物質)の割合は、以下の範囲内:

基礎物質

0.1~20.01

Wacke 114(14),531(1988)]との優秀なスキン-ケア特性を 併有する、従って、記載の製品は、日々の類及びボディの ケア、特に乾燥肌のドリートメント、肌の傷の治療、及び 皮膚のより深い層での最適リノール酸量の再構成に成功裏 に使用し得る。

実施例で使用した基礎物質は、以下の組成を有していた (面: 大豆)。

ホスファチジルエタノールアミン	20.2重量 \$
ホスファチジルイノシトール	[9.4重量]
ホスファチジン酸	22.0重量 1
ホスファチジルコリン	10.8重量5
N-アシルセファリン	2.3篇量5
リソレシチン	1.0重量5未清
油	1.0 度量 5未 清
レシチンに適常停う配の物質	100重量 %になる
	までの量

### **突差例**]

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipen 90:豊雄商原)7gの混合物を、実性能撹拌機(例えば、固報子-固定子ペースの溶解機-損拌機または高圧ホモジナイザ ホスファチジルコリン

0.0~20.01

展胎性物質(例えば、油)

0.0~25.01

を変動し得る。

これらの表から、基礎物質だけでも小盤を製造でき、且つホスファチジルコリンを添加しなくても製脂性物質と選合し得ることが明らかである。他方、基礎物質とホスファチジルコリンの所与の割合は製脂性物質(油)の最大量に対応し、この割合が高いほど本発明の目的達成は可能となる。さらに、『間分: fractions』の形態で、即ち濃糠状態でホスファチジルコリンを添加し得るので、純物質として添加する必要性は全くないことが知見された。このような『面分』は、市灰で入手可能であり、多量の液(25~751)を含んでいる。この油成分は、温常、大豆、ヒマワリ、アザミまたは繁種油である。他方、ホスファチジルコリン及び油の『混合物: compounds』、または「面分』及び油は、これらがより取り扱い易いため添加される。

このようにして製造された化粧品配合物は、リン酸質(レシチン)と、優秀な分配及び皮膚浸透性を同時に有する化粧品で通常使用される天然油または他の頻繁性薬剤【肌. Lautenschläger, J. Röding及び M. Ghyczy, Seifen, Ole. Pette.

一など)を使用して水82.14g中に均質化させた。次いで大 豆油20gをこの懇濶液中に複样し、混合物をもう1度均質 化し、塩化ナトリウム 0.73g及び水5gを添加して、さらに 均質化して生理学的浸漉圧を質節した。懇間液を評価し、 所望により、貯蔵性を高めるために防腐剤で処理してもよ

このようにして形成した小数の平均粒径は(レーザー体 数法で源定して)420meであった。

この実施例により、比較的少量のホスファチジルコリンを含む場合でさえ出来上がった配合物中に約20gの量の油を含ませることが可能であることを示している。ホスファチジルコリン量が温常使用する約半分であっても、油温度は、従来のリボソーム温度の6倍も高かった。

この懸得版は、医薬及び化粧品の要達に通常使用する実質的に全種類の推拌器を使用して製造し得る。製造した小型は、使用した撹拌器、(5~60分であり得る)撹拌時間に位存して大きくも小さくもなる。適常小型の取扱は、100~500mmであるが、100mm以下であってもよい。

### 実施例 2

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipos

90: 登録画版) 5 gの混合物を、高性能微择概を使用して水 80 g中に均質分散させた。この影形液を少量の水酸化ナト リウムで中性(p27)とし、マツヨイグサ油15 gを混合物に 添加して撹拌してもう1度均質化し、クエン酸ナトリウム によりその浸透圧を生理学的浸透圧に興略して、さらに均 質化した。この思層液を評過し、所重により、貯蔵性を高 めるために好適な防實剤を添加した。

平均粒径は、210mmであった(レーザー拡散法)。

### 恶准烈3

基礎物質5gの水80g中の懸湯液を、高性能振祥機で均質化することにより製造した。この患湯液中に、50gホスファチジルゴリン及び50g油(主成分は、アザミ油:市販名:Phosal 50 SA:登録商標)の『温合物』15gを撹拌し、混合物を少量の水酸化ナトリウムでpH8.5~7に関節し、再び均質化して、最終的に均質化しながら少量の塩化ナトリウムを設加して医薬的浸透圧に調節した。この患湯液を評過し、所望により、貯蔵性を高めるために舒達な防腐剤で処理した。

平均粒径は、251naであった(レーザー鉱散法)。 実施例3 に記載の方法では当然、『混合物』は、他の所望

チジルコリン (Phospholipon 90:登録商額) 7g、ホホバ油 10g (Dragoco) 及びビタミンE酢酸塩 (Rhōne-Poulene) 0.2g を添加した。形濁液を、リン酸二水素カリウム 0.7g、リン酸水素二ナトリウム・12水和物 0.9g (Na\_2BPO。128\_20) 及び水 5gの混合物で緩衝させ、再びしばらくの間均質化させた。これをpH6.5に調御した。小胞のサイズは493nmであり、浸透圧は267 m osmolであった。次いで、プロピレングリコール 5g 及びphenowip (NiPA) 0.5gの溶液を防腐剤として滋加し、キサンタンガム (Rhodigel 200:登録商鑑) 1gを増熱剤として添加し、番科油 0.1gを香料として添加した。最後に、出来上がった混合物をもう1度均質化し、製品をチェーブに約めた。

の油または活性成分濃度を達成するために、蒸篭物質の懸 温液に添加する前に、アザミ油、他の油または製酸性化粧 品著しくは医薬的に活性な成分で希釈してもよい。このよ うにして製造した懸濁液は、化粧品スキンケア配合物の以 下の例に例示したように医薬的、化粧品及び工業的製品の 製造に直接使用し得る。

#### 実施例4

実施例1で得られた原南液のサンプル100gを真空下に配置し、激しく推拌しながらキサンタンガム(Rhodisel 200:登録商標)0.5gで処理し、粘度が非常に高くなったら、会さらに推拌してスキンケア製品を仕名げた。

実施例4 に記載の方法の場合には当然、通常の相害性の 化粧品能加物及び活性成分(例えば、酸化防止剤、防腐剤、 ゲル形成剤、粘度付与剤、番悶、ピタミンなど)を添加し、 当業界で公知の方法により製品としてもよい。

実施例5は、リポソームクリームの典型的製造法を例示する。

### 寒脏例5

高性能撹拌機を使用して、基礎物質 5 pを水 64.6g中に均質分散させた。均質化を難続しながら、連続してホスファ

### 要的

ホスファチジルコリンと特定のリン脂質基礎物質との混合物から製造されるその小胞の酸が、眼脂性物質を特に好ましく充填する、小胞の水性悪濁液を提供する。本方法により製造した小胞患濁液は、医薬及び化粧品組成物に使用し得る。

### 雪聚黄素条件

			A. W. W.	T/EP 91/00267
£ 61.26	AINCAVIO	OF BURNEY WATTER IS		727 727 00001
100.5		41 x 3/127, A 61 K 7	غير انت استنفيرمضي يسير	
	-		/V0	
		W-1		
-	-		On the Parket Spinster.	
#PC <sup>5</sup>	_	A 61 K		
		Companyments - Surviced office to the Econor that much Parameter	The Reserve Balancespays to are implement or one fluidy Managing! V	
	SMINTS ID	THAT IS AT ABOUT		
, .		to I' Milatoral, " alle indication, where so	planetar, of the spinored bosonies of	Returned to Others the 4
<u>.</u>	ł			
*	F.W.	A. 2455458 (EUREKA 28 November 1980	•	1,3
		bede 10, supple 1'	- page 7, line 16; examples 2-6; claims	]
]				
*	237	, A, 0095591 (A. MAY 7 December 1983	TERMANN & CIE GMBH)	1-7
see page 6, example 7; page 7, example				
Y	EP	, A, 0199937 [LARBSO	r)	1-7
		18 January 1989 See column 3, line	1 - column 5, line	
	¦	16; column 7, exam	pim 5; claims 1-6	
A :	EP	, A, 00#8046 (CIBA-G) 7 September 1983	EIGY AG)	1
		see page 25, examp:	-	
	<u> </u>	***	•/-	
* Descriptions of which possessings of the position of the pos				
- 1		but existing on an other star temperatures.	"If december of appropriate reasons in the state of the s	
The state of the control of the state of the				
which is the fit indicate for making and of addition of the statement related to the special relation (to specially). The statement related to the special relation (to specially) and the statement related to the special related t				
N. CIGYENGATION				
		ny 1991	3 8, 67, 91	
		- Company	Separation of Assessment Officer	T- 7
		NO PASSENT OFFICE	F.W. HECK	WW
	THE PERSON SERVICES			

### 图 祭 两 來 我 告

EP 9100267 SA 44444

This makes that the united deathy members ordinly to the proper measuring short in the absence-membered immunicant posterio typics. The members were no completed in the European France Office CSF life on 25,000,000.
The European France (Cities is to use very third for these positionists which are member given by the purpose of information.

-4T-5-T-	Patentine date	Person Sampy	~~~
FR-A- 2455458	29-11-00	JF-R- 2010644	12-09-90
		JP-A- 55153713	29-11-80
		CA-A- 1142656	29-01-61
		DE-A- 3015976	13-11-60
~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~		CE-A,B 205028?	07-01-81
P-A- 0095591	07-12-43	DE-A- 3218027	17-11-83
		JP-A- 58205597	01-12-83
	·	US-A- 4482474	13-11-64
F-A- 0299937	12-01-89	5E-C- 457933	08-06-89
		JP-A- 30614Z1	08-63-83
	************	SE-B- 8457933	13-02-89
P-A- 0080046	97-09-83	M-8- 558810	12-02-87
		AU-A- 1149083	26-00-83
		CA-A- 1219215 DE-A- 1374837	17-03-87
		DE~A~ 3374837 US~A~ 4619794	\$1-01-88
		JP-A- 58152812	28-10-66 10-09-83
~~~	·	01-4- 36125812	TO-60-02
Ø-A- 9012565	01-11-90	Hone	
	·		

III. SECRECATE CAMPINATE THE SECRECATE SECRECA

- 6 -

第1頁の続き

search and the search

e∎a S. er

®Int, Cl. *	識別記号	庁内整理書号
A 61 K 7/00	E W	9165-4C 9165-4C
7/48	**	9051-4C
9/127 47/24	F D	7329-4C 7433-4C

**②発 明 者 レーデイング,ヨアヒム ドイツ連邦共和国、デーー5000・ケルン・1、パイセンブルガーシ** 

ユトラーセ・33

**70発 明 者 ギツイー, ミクロス** 

ドイツ連邦共和国、デーー5000・ケルン・41、イム・ラブスフエル ドイツ:s ト・23